



TITLE:

医薬用粉体の流動性評価に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

堀尾, 健彦

CITATION:

堀尾, 健彦. 医薬用粉体の流動性評価に関する研究. 京都大学, 2017, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20765>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-11-01に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	堀尾 健彦
論文題目	医薬用粉体の流動性評価に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は、振動を利用した粉体流動性評価法、すなわち振動細管法、と難流動性粉体を対象として新たに開発した振動剪断法の基本特性を検証し、両流動性評価法の医薬用粉体への適用性および有効性を明らかにすることを目的として行われた研究の成果をまとめたものであり、全 6 章で構成されている。</p> <p>第 1 章は序論であり、医薬品の製造における滑沢剤の役割を紹介したのち、医薬用粉体への滑沢剤の混合と製剤評価法および流動性評価法に関する既往の研究をまとめている。また、本研究の目的と位置づけを記しており、医薬用粉体およびその滑沢剤混合粉体の流動性を評価するには、難流動性粒子を含む多様な粉体の物性に適用でき、表面処理による流動性のわずかな違いを高感度で検出できる流動性評価法が必要であることを提起している。</p> <p>第 2 章では、質量基準中位径が 100 μm 未満の微粉体を用いて、振動細管法により流動性を系統的に評価している。本法は、鉛直に設置された細管内の粉体に微小振動を加え、排出特性に基づいて流動性を評価するものであり、フィードバック制御による可変振動に対応する粉体排出量の連続測定によって得られた流動性プロファイルを用いて特性を評価するところに特長を見出している。粉体が流動し始める振動加速度および所定の振動加速度における粉体の排出流量を特性値として定義することにより、1 回の流動性評価試験で静止摩擦特性と動摩擦特性に関係する力学特性を識別して解析・評価できることを明らかにしている。</p> <p>第 3 章では、粒子径が 10 μm 未満の難流動性粉体の力学特性を評価するために粉体層振動剪断機構を考案し、新たに開発した試験装置の基本特性を検証している。本装置は、鉛直に設置された円管の下端に微小間隙を設けて底板を配置し、間隙に対して接線方向に振動を加えることによって粉体層に持続的剪断場を形成させており、間隙から排出される粉体の質量流量に基づいて、高い感度で流動性を評価できるところに特長を見出している。数μmの難流動性粉体でも剪断効果により粒子－粒子間および粒子－壁間の摩擦力を低減して流動化させることが可能であり、静止摩擦特性と動摩擦特性の両方を適切に解析・評価する方法を開発することに成功している。さらに、難流動性粉体の代表的存在であるナノ粒子に適用範囲を拡張し、粒子径が数 10 nm 以下のシリカ粒子にヘキサメチルジシラザンおよびポリジメチルシロキサンで表面処理した試料で試験した結果を示しており、ナノ粒子の流動性の違いを定量的に表すことに成功している。</p> <p>第 4 章では、代表的医薬用粉体である球状噴霧乾燥乳糖に各種添加剤を任意の割合で加え、錠剤の高硬度化と崩壊時間の短縮化に有効な処方を勘案した混合粉体を調製して振動細管法で流動性を評価した結果をまとめており、少量のステアリン酸マグネシウムを添加すると流動性が改善されることを明らかにしている。また、混合時の剪断力を大きくすると混合処理時間を短縮でき、動摩擦に関係する流動性が大幅に改善</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	堀尾 健彦
<p>されることを見出している。さらに、ステアリン酸マグネシウムとフマル酸ステアリルを併用して混合すると、流動性が効果的に改善されることに加えて、高品質の錠剤特性が得られることも示している。錠剤表面での滑沢剤の分散混合状態を近赤外分光イメージングで可視化した結果、ステアリン酸マグネシウムが乳糖に対して高い分散性を示すことも明らかにしている。</p> <p>第 5 章では、難流動性粉体である繊維状結晶セルロース粒子に滑沢剤を添加し、粒子のアスペクト比を系統的に変えて振動剪断法で流動性を評価した結果を示している。繊維状粉体でも振動剪断法により粉体を流動させることが可能であり、アスペクト比の異なる繊維状粉体の流動性を再現性よく評価できることを明らかにしている。また、アスペクト比の低下とともに滑沢剤が有効に寄与することを定量的に表しており、振動剪断法が多岐に亘る医薬用粉体の流動性の評価に適していることを指摘している。</p> <p>第 6 章は結論であり、本研究で得られた成果を要約している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、振動を利用して粉体の流動性を評価する振動細管法と難流動性粉体を対象として考案した振動剪断法の基本性能を検証するとともに、両流動性評価法の医薬用粉体への適用性および有効性を明らかにすることを目的として行われた研究の成果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 振動細管法は、鉛直に設置された細管内の粉体に微小振動を加え、排出特性に基づいて流動性を評価するものであり、フィードバック制御による可変振動に対応する粉体排出量の連続測定によって得られた流動性プロファイルを用いて特性を評価できることを明らかにした。また、粉体が流動し始める振動加速度および所定の振動加速度における粉体の排出流量を特性値として定義することにより、1回の流動性評価試験で静止摩擦特性と動摩擦特性に関係する力学特性を識別して解析・評価できることを、質量基準中位径が 100 μm 未満の微粉体を用いて明らかにした。
2. 粒子径が 10 μm 未満の難流動性粉体の力学特性を評価するために、粉体層振動剪断機構を考案して試験装置を開発した。本装置は、鉛直に設置された円管の下端に微小間隙を設けて底板を配置し、間隙に対して接線方向に振動を加えることによって粉体層に持続的剪断場を形成させており、間隙から排出される粉体の質量流量に基づいて、高い感度で流動性を評価できることを明らかにした。また、粒子径が数 10 nm 以下のシリカ粒子にヘキサメチルジシラザンおよびポリジメチルシロキサンで表面処理した試料で試験した結果、ナノ粒子の流動性の違いを定量的に表すことに成功した。
3. 代表的医薬用粉体である球状噴霧乾燥乳糖に各種添加剤を任意の割合で加え、錠剤の高硬度化と崩壊時間の短縮化に有効な処方をもとに考案した混合粉体を調製して振動細管法で流動性を評価した結果、ステアリン酸マグネシウムとフマル酸ステアリルを滑沢剤として併用すると、効果的に流動性が改善されることを見出した。また、近赤外分光イメージングによる錠剤表面の滑沢剤の可視化によって、ステアリン酸マグネシウムが乳糖に対して高い分散性を示すことを明らかにした。
4. 難流動性粉体である繊維状結晶セルロース粒子に滑沢剤を添加し、粒子のアスペクト比を系統的に変えて振動剪断法で流動性を評価した結果、アスペクト比の低下とともに滑沢剤が有効に寄与することを定量的に表すことに成功した。

以上、本論文は、振動細管法および振動剪断法の基本特性を検証するとともに、振動を利用した流動性評価法の医薬用粉体への適用性および有効性を明らかにしたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 29 年 10 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。